

Aus der Urologischen Universitätsklinik
Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Rodeck

Plasmaklärung parenteraler Fettemulsionen bei urämischer Acidose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

Roman Neugebauer
aus Fulda

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553805_0101

Aus der Urologischen Universitätsklinik
Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Rodeck

Plasmaklärung parenteraler Fettemulsionen bei urämischer Acidose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

Roman Neugebauer
aus Fulda

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg a. d. Lahn am .22.1.73.
gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät.

Dekan: Prof. Dr. Oepen
Referent: Priv. Doz. Dr. H. Sommerkamp
Correferent: Prof. Dr. G. Kodeck

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	Seite 2
Verzeichnis der Abbildungen	3
Verzeichnis der Tabellen	4
1. Einleitung	5
1.1. Historischer Überblick	6
1.2. Problemstellung	8
2. Material und Methoden	10
2.1. Allgemeines (Tiere, Gewichte, Futter)	10
2.2. Versuchsanordnung	10
2.2.1. Erzeugung der urämischen Acidose	10
2.2.2. Injektionslösungen	11
2.2.3. Blutentnahme	12
2.3. Meßmethoden	
2.3.1. Blutgasanalysen	13
2.3.2. Harnstoffbestimmung	13
2.3.3. Bestimmung der Gesamtlipide	14
2.3.4. Bestimmung der Esterfettsäuren	16
2.3.5. Hämatokritbestimmung	17
2.4. Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	
3.1. Blutgasanalyse	18
3.2. Harnstoff	18
3.3. Gesamtlipide und Esterfettsäuren	21
3.4. Hämatokrit	25
4. Diskussion	27
5. Zusammenfassung	37a
6. Literaturverzeichnis	38

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

EE : base excess = Basenüberschuf
FFA : free faty acids = Freie Fettsäuren
LP : Lipoproteide
LPI : Lipoproteidlipase
Stb : Standardbikarbonat
TG : Triglyceride

Verzeichnis der Abbildung

Seite

Abb. 1. Klärungsverzögerung für exogene Lipide
bei urämischer Acidose

25

Verzeichnis der Tabellen:

I	Basenüberschuß der einzelnen Versuchsgruppen	19
II	Serumharnstoffwerte	20
III	Serumkonzentration der Gesamtlipide	23
IV	Serumkonzentration der Esterfettsäuren	24
V	Hämatokritwerte	26

1. Einleitung.

In vielen Fällen, in denen ein Patient aus bestimmten Gründen nur auf parenteralem Wege ernährt werden kann, standen bisher als Energiespender Kohlenhydrate, Aminosäuren und in beschränktem Maße Alkohol zu Verfügung. Um mit Kohlenhydraten und Aminosäuren, die pro Gramm nur 4,1 Kalorien liefern, den gesamten täglichen Kalorienbedarf zu decken, benötigt man zu Erreichung der gewünschten Kalorienzahl große Mengen an Lösungsvolumen. Solche Mengen elektrolytfreien Wassers würde auch bei intravenösen Gaben den Wasserhaushalt des Patienten erheblich aus dem Gleichgewicht bringen. Höher konzentrierte Zuckerlösungen lassen sich schlecht verabreichen; sie führen bei länger dauernden Infusion zu Entzündungen der Venenwände mit Gefahren einer Thrombose und schließlich zu Verödung der Gefäße. Auch mit Aminosäuren läßt sich nicht der gesamte Kalorienbedarf decken. Der osmotische Druck, der die Verabreichung von großen Flüssigkeitsmengen erfordert, febrile und toxische Reaktionen auf Eiweißhydrolysate und ihre Abbauprodukte, große Verluste im Harn bei rascher Infusion beschränken die Zufuhrmöglichkeiten.

Demgegenüber haben Fettinfusionen mit ihrem 2,5 mal höheren Brennwert als Glukose den Vorteil, daß auch konzentrierte Lösungen von der Gefäßwand reaktionslos toleriert werden. Ihrer parenteralen Anwendung steht jedoch die Tatsache entgegen, daß es in Wasser nicht löslich ist und erst nach Verteilung in einen äußerst feinen, den physiologischen Verhältnissen seines Transportes im Plasma entsprechenden Emulsion ohne Gefahren in die Blutbahn eingeführt werden kann. Hierzu ist eine Verwendung von indifferenten Emulgatoren notwendig. Mit ihrer Hilfe ist es

möglich, das zu infundierende Fett so fein zu verteilen, daß Teilchen mit einem Durchmesser von 1 bis 2 μ , entsprechend der Größe der nach Fettmahlzeiten im Blut auftretende Chylomikronen entstehen.

Die gebräuchlichen Emulsionen, wie Intralipid, Lipomul, Lipofundin bestehen aus Sojaöl oder Baumwollsaatöl mit einem Phosphatidemulgator. Trotz der guten Verträglichkeit kommt auch heute noch zu gelegentlichen Nebenwirkungen, wie Temperaturerhöhungen, Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit, Dyspnoe, Urticaria.

Voraussetzung für eine gerechte Anwendung ist eine langsame Infundierung, damit der Klärmechanismus nicht erschöpft wird. Die Klärung des Plasmas parenteral infundierter Fettemulsionen hängt wiederum von der Eigenschaft des Fettes und des Emulgators, der Infusionsgeschwindigkeit, Fettmenge und der jeweiligen Situation im Stoffwechsel des Organismus. Häufig sind Fettinfusionen indiziert bei Patienten mit akuter und chronischer Urämie mit gestörter oraler Nahrungsaufnahme bei der zur Einschränkung eines übermäßigen Eiweißabbaues eine hochkalorische Ernährung erforderlich ist bzw. um Phasen einer urämischen Gastroenterokolitis zu überbrücken.

1.1. Historischer Überblick.

Versuche emulgiertes Fett intravenös zu therapeutischen Zwecken zu applizieren, wurden schon im neunzehnten Jahrhundert angestellt. HOLDER behandelte 1879 eine Reihe von Patienten, die sehr schwer an Cholera erkrankt waren mit intravenösen Gaben großer Mengen frischer Kuhmilch. In vielen Fällen konnten die Patienten mit Erfolg benanntelt werden. In den zwanziger Jahren infundierten Japa -

nische Forscher YAMAKAWA (1920), NOMURA (1928) und SATO (1931) mehreren hundert Patienten eine Emulsion Yanol, die Kabeljau und Eierlecithin enthielt. Hierbei wurden keine schweren Nebenwirkungen festgestellt. In den USA veröffentlichten HOLT et alii (1935) Arbeiten über klinische Experimente mit Fetteemulsionen bei Kindern. Während des zweiten Weltkrieges beschrieben MCKIBBIN et alii (1945) eine Emulsion aus Pflanzenöl, die durch Phosphatide aus Sojabohnen stabilisiert wurde und verhältnismäßig gut verträglich war. SORGTDRAGEN (1952) veröffentlichte in Utrecht eine Arbeit über Versuche über parenterale Zufuhr von Fetteemulsionen. Weiterhin beschäftigten sich eine Reihe von schwedischen Forschern mit dem Problem der parenteralen Ernährung mit Fetteemulsionen, wie EDGREN (1960, 1963), WRETLIND (1963, 1970), SCHUBERTH (1963). Den Forschern ist es im Tierversuch gelungen, den Kalorienbedarf mit Sojaölemulsion bzw. Baumwollsaatölemulsion vollständig zu decken. In Deutschland waren es LOHRMANN (1959), SCHÖN (1962), REICHL (1962), ZÜLLNER (1963), EGGSTEIN (1965), PETZOLD (1966), HUPE (1966), die den Fett-Transport und den Fettstoffwechsel parenteral zugeführter Fetteemulsionen untersuchten. Gegenstand zahlreicher Untersuchungen war die Dosierung der Emulsionen (HARTMANN (1965), KOSHELEN (1969)) sowie ihre Teilchengröße (FRICKER (1967), KACHOROVSKYJ (1970)). Mit dem Fortschreiten der Dialysetechnik, richtete sich das Augenmerk zahlreicher Forscher auf die parenterale Ernährung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. BAGDADE et alii (1970), LEE et alii (1967), OHNHAUS et alii (1970), TSALTAS et alii (1968) und Petzold (1965) untersuchten das Verhalten der Plasmalipide bei urämischen Patienten unter der Dialyse-

behandlung. Die von SOMMERKAMP (1967) begonnene Untersuchung über Fettinfusion bei Säure- Basen-Störung wurde mit Arbeiten von SCHAUMLÖFFEL et alii (1970) erweitert.

1.2. Problemstellung.

Über die Beziehungen zwischen dem Fett-Transport und den Störungen im Säure-Basen-Gleichgewicht sind bislang nur wenige Untersuchungen durchgeführt worden. WADELL et alii (1953) untersuchten die Abhängigkeit der Klärgeschwindigkeit von dem pH-Wert der einzelnen Fett-emulsionen. BALO (1963) konnte durch Infusionen von Säure eine Hyperlipämie erzeugen. GORDON (1953) und REICHL (1962) wiesen nach, daß mit einem Absinken des Blut pH zu einer Abnahme der Bindungsfähigkeit des Plasma-albumins kommt und damit zu Störungen im Transport der Lipide. Einige Forscher beobachteten und beschrieben eine verzögerte Klärung von parenteral zugeführten Fetten bei Patienten mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz, so JONSON et alii (1952), die feststellten, daß Nieren - insuffiziente Patienten eine verlangsamte eliminations - geschwindigkeit aufweisen, während Patienten mit einer Leberzirrhose eine erhöhte zeigen. WADELL et alii (1953) konnten ebenfalls an nephrektomierten Ratten, die zu - sätzlich splen- und 2/3 hepatektomiert waren, eine Klärungsverzögerung gegenüber normalen Tieren nach par- enteralen Fettzufuhr feststellten. LAUSTE und KERTTULÄ (1962) führten Injektionsversuche mit Olivenemulsion an Kindern mit nephrotischen Syndrom durch und beobachteten, daß bei primär hoher Lipämie nach der Injektion ein sekundärer Anstieg der Fettwerte im Blut eintrat. Ähn - liche Erscheinung hatten LEVER et alii (1955) bei ido -

patischer Hyperlipämie festgestellt.

LOMERKAMP et alii (1967) konnten in einer Reihe von tierexperimentellen Versuchen mit parenteralen Infusionen künstlicher Fettemulsionen zeigen, daß auch bei METABOLISCHER Azidose eine signifikante Klärhemmung im Plasma auftritt. Die Autoren führten dies auf eine Überbelastung der Leberkapazität durch Überschneidung der azidosebedingten Lipolyse mit exogener Lipidzufuhr.

In Erweiterung dieser Versuche wollen wir nun den Einfluß einer URÄMISCHEN Azidose auf parenteral zugeführte Fettemulsion untersuchen und prüfen, ob durch Korrektur der Azidose eine Normalisierung der Plasmaklärung herbeigeführt werden kann.

2. Methodik und Material

2.1. Allgemeines

(Tiere, Gewichte, Futter)

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir männliche Albinoratten der Sprague-Dawley Rasse. Die Tiere, die alle der gleichen Zucht entstammten, hatten ein Gewicht von etwa 245g. Wir teilten das Tiergut in fünf Gruppen mit jeweils 15 Tieren ein, die in gesonderten Plastik - käfigen gehalten wurden. (Gruppe 0 = Normaltiere, Gruppe 1 = urämische Tiere, Gruppe 1a = Urämietiere ohne Ausgleich, Gruppen 1b und 1c Urämietiere mit Ausgleich der metabolischen Azidose.)

Alle Versuchstiere erhielten zunächst Trockenfutter Altromin R-15 (Fa. Altrop, Lage/Lippe), sowie Trinkwasser ad lib., nach Durchführung des chirurgischen Eingriffes, wurden die Ratten auf Nulldiät gesetzt.

2.2. Versuchsanordnung.

2.21 Erzeugung der urämischen Azidose

Wir teilten die Tiere der jeweiligen Gruppe in weitere drei Gruppen mit je fünf Tieren auf, die ebenfalls in gesonderten Kästen gehalten wurden. An einem Tag wurden zur Einhaltung konstanter Versuchsbedingungen nur fünf Tiere behandelt. Wir fixierten die Tiere in Rückenlage auf ein kleines Brettchen und legten in Narkose einen transabdominalen Schnitt. Für den Eingriff wählten wir das Kurzernarkotikum Thalamonal in einer Dosis von 0,4 bis 0,5 ml (2mg/100g KG). Diese Menge, die intraperitoneal injiziert wurde, reichte aus um in 20 Min. Intervallen den gewünschten Eingriff durchzuführen. Anschließend

führten wir eine linksseitige Nephrektomie und eine rechtsseitige hohe Ureterligatur durch. Die Schnittwunden wurden dann mit durchgreifenden Muskel- und Hautnähten verschlossen. Kontrolltiere der Gruppe O wurden den gleichen Versuchsbedingungen unterworfen. Diese Tiere wurden laparotomiert, ohne Durchführung einer Nephrektomie und Ureterligatur. Innerhalb 26 Stunden stellte sich bei den Tieren eine ausgeprägte Azidose und Azotämie ein.

2.22 Verwendete Injektionslösungen

Intraperitoneale Injektion

26 Stunden post operationem injizierten wir urämischen Tieren der Gruppe 1b zum Ausgleich der Azidose 6-8 ml 4% NaHCO_3 Lösung, Tieren der Gruppe 1c 6-8 ml 0,3 ml THAM Lösung, wobei die Dosis immer von der Azidosetiefe abhängig war.

Zur Berechnung dieser Pufferlösungen bedienten wir uns der Formel:

$$\text{BE} \times 0,3 \times \text{KG} = \text{Defizit (mval)}$$

BE: Base excess

KG: Körpergewicht

Urämische Kontrolltiere der Gruppe 1a erhielten ebenfalls die gleiche Menge 0,9 % ige NaCl-Lösung. Nicht-urämische Tiere der Gruppe O (Normaltiere), die nur laparotomiert wurden, erhielten dagegen keine intraperitoneale Injektion.

Intravenöse Fettinjektion

Eine Stunde nach dem Ausgleich der Azidose injizierten

wir jeweils fünf Ratten im Abstand von 20 Minuten intavenös über eine Schwanzvene eine 20% ige Fettemulsion. Wir bedienten uns einer genau kalibrierten Diabetiker - spritze mit einer, wegen des geringen Kalibers der Schwanzvene Kanüle 0,20. Zur Berechnung einer genauen Dosierung der Fettemulsion, gingen wir nach folgendem Schema vor:

Zunächst ermittelten wir das spezifische Gewicht der Fettemulsion, anschließend wogen wir die Insulinspritze mit und ohne Fettlösung aus. Die Differenz der beiden Gewichte ergab uns den Inhalt der Spritze mit 1,22 ml. Um diese Fettmenge injizieren zu können, wählten wir Ratten mit einem Gewicht von 245g.

Als Fettemulsion verwendeten wir eine Sojaölemulsion Intralipid (Fa. Vitrum, Stockholm), die als 10 bzw. 20% ige Lösung zu Verfügung steht. Wir wählten die 20% ige Lösung, um eine Volumenbelastung im Tierkörper möglichst gering zu halten. Die Dosis betrug 1g/kg Körpergewicht, die Zusammensetzung nach Angaben des Herstellers:

Cleum sojæ fract.	20,0
Lecithin e vitell ovi fract.	1,2
Glycerin	2,5
Aqua	ad 100,0

Nach der Injektion des Fettes wurde der Rattenschwanz hochgehalten und zur guten Verteilung ausgestrichen.

2.23 Blutentnahme

Zur Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes und der Plasmafette unserer Versuchstiere, entnahmen wir jeweils 1 bis 2ml Blut aus der Schwanzvene. Zu diesem Zweck wurde der Rattenschwanz mit warmen Wasser hyperämisiert und anschließend mit einer Schere kupiert. Nach der Blut -

entnahme wurde der Rattenschwanz leicht abgebunden.

2.3. Meßmethoden

2.31 Blutgasanalyse

Den Grad der erzeugten metabolischen Azidose in unseren Versuchen ermittelten wir mit Hilfe des Standardbicarbonates (Stb) und des Basenüberschusses (BE) der jeweiligen Blutproben. Das Standardbicarbonat ist eine fest definierte Größe, die keinen respiratorischen Säure-Basen-Schwankungen unterliegt (Jørgensen und Astrup (1957)). Sie stellt die Bicarbonatkonzentration im Plasma dar, wenn das gesamte Blut bei einer Temperatur von 38 Grad C. und $pCO_2 = 40$ Torr äquilibriert und das gesamte Hämoglobin oxydiert ist.

Die BE- und Stb-Werte bestimmten wir nach einem Mikroverfahren nach ASTRUP (Astrup-Meßwagen der Fa. Radiometer, Kopenhagen), indem wir unsere Blutproben mit zwei bekannten Gasgemischen (ca 4% und 8% CO_2 in O_2) ins Gleichgewicht setzten. Nach der vorherigen Eichung des Gerätes mit zwei bekannten Puffer von pH 6,840 und 7,381 ermittelten wir die jeweiligen pH-Werte. Die beiden Werte trugen wir unter der Berücksichtigung des Barometerstandes in ein Normogramm (SIGGARD und ENGEL (1960) ein und durch den Schnittpunkt der Verbindungslinien der beiden Punkte mit der BE- und Stb-Kurve erhielten wir die endgültigen Werte.

2.32 Festimmung des Sauerstoffes

erfolgte mit den Reagenzien der Fa. Dr. Haury, München.

Prinzip

Die photometrische Bestimmungsmethode beruht auf der von J.COULOMBE und L.FAVREAU (1963) modifizierten Methode von FEARON (1939). Unter Verwendung eines Katalysators wird bei einer bestimmten Temperatur aus Harnstoff und Diacetylmonoxim ein Farbstoff gebildet.

Technische Durchführung

Im Doppelansatz pipettierten wir 0,1 ml Serum zu 1,0 ml 10% ige Trichloressigsäure. Das Gemisch wurde gut gemischt und zentrifugiert. Einen Standardwert behandelten wir in ähnlicher Weise.

Von jedem Ansatz entnahmen wir in einem weiteren Arbeitsgang 0,05 ml und mischten es mit 1,0 ml aqua dest., 1,0 ml Phosphorsäure und 0,4 ml Farbreagenz. Die Ansätze wurden 20 Minuten lang in einem schwach kochendem Wasserbad erwärmt und anschließend auf Zimmertemperatur abgekühlt.

Die Extinktionen verglichen wir im Eppendorf-Photometer gegen einen Leerwert, den wir im letzten Arbeitsgang mitführten, unter Benutzung des Filters von 546 nm.

Berechnung:

Ext. Analyse x 75 = mg% Harnstoff
Ext. Standard

4.33 Bestimmung der Gesamtlipide

erfolgte mit dem Merckotest^h der Fa. Merck, Darmstadt. Diese Methode erlaubte uns mit geringsten Mengen von Serum (0,05 ml) auszukommen und dadurch eine Herzpunktion zu vermeiden.

Prinzip

beruht darauf, das das Serum ohne eine vorherige Ent-eiweißung mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt und anschließend mit Phosphorsäure-Vanillin-Reagenz umge-setzt wird. Bei dieser Reaktion (Sulfophosphovanillin-reaktion) bilden die Serumlipide einen rosa Farbstoff, der nach ZILLNER und KILSCH (1962) photometrisch be-stimmt wird. Den Gesamtgehalt des Serums an Lipiden er-hält man durch einen Vergleich mit einem eingestellten Standard.

Technische Durchführung

Wir pipettierten in ein Reagenzglas für die Analyse 0,05 ml Serum und 2,0 ml Schwefelsäure (95-97% ig), für den Standard 0,05 ml Standardreagenz und 2,0 ml Schwefel-säure (95-97% ig). Zu jeder Analysenserie setzten wir zwei Standardproben und eine Blindprobe an. Die Rea - genzien wurden gut gemischt und abgedeckt 10 Minuten in siedendem Wasser erhitzt. Anschließend wurden sie zur Abkühlung in kaltes Wasser gestellt.

Von diesen Reaktionsgemischen pipettierten wir in fri-sche Reaktionsgläser: Für die Analyse und den Standard jeweils 0,1 ml mit 2,0 ml Farbreagenz, für die Blind - probe 0,1 ml Schwefelsäure mit 2,0 ml Farbreagenz. Die Reagenzien wurden gut gemischt und nach 40-50 Minuten die Extinktion der Analyse und des Standardwertes gegen die Blindprobe mit einem Filter von 546 nm bei einer Schichtdicke von 1cm im Eppendorf-Photometer gemessen.

Berechnung:

$$\text{Gesamtlipidgehalt} = \frac{E_A \times 100}{E_B} \quad \text{mg/100 ml}$$

E_A = Extinktion der Analyse

D_s = Extinktion des Standards

2.54 Bestimmung der veresterten Fettsäuren

erfolgte mit den Reagenzien der Fa. Dr Haury, München.

Prinzip

Die Fettsäureester werden mit Isopropanol enteiweißt und mit Hydroxylamin in einer alkalischen Lösung umgesetzt. Hierbei bilden sich entsprechende Hydroxamsäuren, die mit einer Eisensalzlösung eine rotbraune Farbe geben. Die Intensität dieser Farbe ist der Zahl der Esterbindungen proportional (Fried und Hoefflmayr (1963)). Durch den Vergleich mit einem Trioleinstandard im Photometer, erhält man den Gehalt an Esterbildungen.

Technische Durchführung

Wir pipettierten 0,1 ml Serum in 1,9 ml Isopropylalkohol. Das Gemisch wurde gut geschüttelt und nach 10 Minuten abzentrifugiert. Von dem Zentrifugat entnahmen wir 1 ml und mischten es mit 0,5 ml 10% ige NaOH und 0,5 ml Hydroxylamin-HCl. Das Gemisch ließen wir 30 Minuten stehen, ein Standard- und ein Leerwert wurden gleichsinnig geführt. Anschließend fügten wir den Gemischen jeweils 0,5 ml 3,8-n HCl, 0,5 ml Eisen-III-Chloridlösung und 0,5 ml Äther pro narcosi hinzu und schüttelten die Reaktionsgemische. Nach 20 Minuten verglichen wir die Extinktionen der Reagenzien im Eppendorf-Photometer gegen einen Leerwert mit einem Filter von 546 nm und einer Schichtdicke von 1cm.

Berechnung:

2.3.5. Hämatokritbestimmung

Zur Hämatokritbestimmung entnahmen wir geringe Mengen Blut in etwa 7,5 cm lange dünne Glaskapillaren und zentrifugierten in der ECCC-Zentrifuge (Fa. Wilke), 5 min bei 14000 u/min.

2.4. Statistische Auswertung

Alle Ergebnisse berechneten wir nach den angegebenen Formeln aus der Documenta (Geigy, Basel (1955)).

Normalverteilung:

Mittelwert: $\bar{x} = \frac{1}{N}$

Standardabweichung: $s_{x_i} = \sqrt{\frac{s(x-\bar{x})^2}{N-1}}$

Signifikanzprüfung der Differenz zweier Mittelwerte:

Doppelstreuung:

$$s^2_{x,x'} = \frac{S(x'^2) - \bar{x}'^2(x)}{N + N' - 2} + \frac{S(x'^2) - \bar{x}'^2(x')}{N + N' - 2}$$

Standardabweichung der Mittelwertsdifferenz:

$$s_D = \sqrt{\frac{s^2_{x,x'}}{N} + \frac{s^2_{x',x'}}{N'}}$$

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D}$$

Die Wahrscheinlichkeit p mit dem Freiheitsgrad

$$m = N + N' - 2$$

wurde aus den Tabellen der t-Verteilung entnommen.

3. Ergebnisse

3.1 Blutgasanalysen

Die Tabelle 1. zeigt die Blutgaswerte der Versuchstiere aller Gruppen. Die Kontrolltiere (Gruppe 0) weisen einen Durchschnittswert von $BE + 0,5 \pm 2,6$ und von $Stb. 24,3$ mval/l, schon nach 26 Stunden nach der Nephrektomie und hohen Ureterligatur erreichten die Tiere (Gruppe 1) einen durchschnittlichen Wert von $BE - 11,5 \pm 2,1$ und $Stb 15,7$ mval/l. Wurde urämischen Tieren intraperitoneal 6-8 ml NaCl gegeben, so blieben die Werte von BE und Stb. annähernd gleich. Durchschnittswerte lagen von BE bei $-11,6 \pm 2,0$ und Stb. bei $15,6$ mval/l (Gruppe 1a). Tiere der beiden letzten Gruppen erhielten ebenfalls die gleiche Menge $NaHCO_3$ (Gruppe 1b) bzw. THAM (Gruppe 1c) zur Korrektur der Acidose. Die Blutgaswerte der beiden Gruppen lagen annähernd gleich hoch, wobei die Durchschnittswerte denen der Nulltiere entsprachen.

$BE = -1,3 \pm 1,4$, $Stb. = 22,8$ (Gruppe 1b)

$BE = +0,1 \pm 1,0$, $Stb. = 24,0$ (Gruppe 1c)

3.2 Harnstoffwerte

Die Tabelle 2. zeigt die Durchschnittswerte für Normaltiere und urämische Ratten. Hieraus wird ersichtlich, dass die Tiere mit einem Ausgangswert von 35 ± 14 mg%, nach 26 Stunden einen gut reproduzierbaren Wert von 288 ± 44 mg% erreichten. Im Verlaufe der weiteren Versuche wurden die Harnstoffwerte nicht mehr gemessen.

Tabelle I

Asenüberschuss (ΔE (mval/l.)) der einzelnen Versuchsgruppen

r	Gruppe 0	Gruppe I	Gruppe Ia	Gruppe Ib	Gruppe Ic
1	- 0,3	- 3,7	-10,7	- 3,2	- 0,3
2	$\pm$ 0	- 5,8	- 5,5	- 4,2	- 4,2
3	+ 5,0	-10,3	- 6,9	- 2,1	- 1,2
4	+ 5,6	- 8,9	- 9,8	- 2,2	- 1,0
5	- 3,5	-10,8	- 3,3	- 1,2	- 0,9
6	+ 2,0	- 9,2	- 9,9	- 1,2	$\pm$ 0
7	- 3,0	-14,4	-13,0	- 1,0	+ 1,7
8	$\pm$ 0	-12,0	-14,2	- 0,9	- 0,1
9	+ 1,0	-12,9	-13,1	+ 0,3	+ 0,3
10	- 1,1	-11,3	-11,0	- 0,7	+ 1,3
11	+ 3,2	-11,6	-12,1	- 1,1	$\pm$ 0
12	+ 1,7	-12,1	-12,2	- 0,8	- 0,2
13	- 1,4	-14,3	-14,2	- 1,8	+ 1,0
14	$\pm$ 0	-13,8	-13,6	- 0,6	$\pm$ 0
15	- 0,8	-12,9	-12,3	+ 1,4	- 0,2
$\bar{x}$	+ 0,5	-11,5	-11,6	- 1,3	+ 0,1
Sx_i	$\pm$ 2,6	$\pm$ 2,1	$\pm$ 2,0	$\pm$ 1,4	$\pm$ 1,0
n	15	15	15	15	15

Gruppe 0 = Kontrolltiere

Gruppe I = urämische Ratten (26 Std nach Nephrektomie + Ureterlig.)

Gruppe Ia = Urämietiere ohne Ausgleich der metab. Acidose

Gruppe Ib + Ic = Urämietiere nach Ausgleich der metab. Acidose

Tabelle II

Serumharnstoffwerte von normalen Ratten (Gruppe 0) und 26 Std nach Erzeugung einer Irämie (Gruppe I)

Nr	Gruppe 0	Gruppe I
1	50,57	293,58
2	40,01	282,23
3	48,55	298,50
4	49,34	412,00
5	49,83	232,89
6	15,53	271,38
7	24,67	270,29
8	28,12	281,74
9	27,38	354,76
10	13,21	248,13
11	46,62	293,58
12	55,87	275,82
13	55,03	286,18
14	24,27	252,08
15	21,35	266,44
$\bar{x}$	25	288
Sx_i	± 14	± 44
n	15	15

3.3 Gesamtlipide und veresterte Fettsäuren

Tabellen 3. und 4. zeigen, daß urämische Versuchstiere - Gruppe I- eine signifikant höhere Serumkonzentration an Gesamtlipiden und veresterten Fettsäuren gegenüber den Normaltieren aufweisen ($p < 0,001$). Durchschnittswerte der Gesamtlipide und Esterfettsäuren bei Normaltieren betragen: $374 \pm 66 \text{ mg\%}$ und $119 \pm 42 \text{ mg\%}$, bei urämischen: $543 \pm 58 \text{ mg\%}$ und $193 \pm 39 \text{ mg\%}$. Die erhöhten Werte von Gesamtlipiden und veresterten Fettsäuren blieben im wesentlichen unverändert nach i.p. Gabe von NaCl. Die Tiere erreichten einen Durchschnittswert von $519 \pm 53 \text{ mg\%}$ und $191 \pm 32 \text{ mg\%}$. Nach Ausgleich der Acidose mit NaHCO_3 bzw. mit THAM, kehrten die Serumkonzentrationen der Gesamtlipide in den Normbereich zurück. Durchschnittliche Werte für die Gruppe Ib lagen bei $440 \pm 65 \text{ mg\%}$, für die Gruppe Ic bei $349 \pm 79 \text{ mg\%}$.

Nach Fettinjektion konnten wir bei den Tieren mit urämischer Acidose (Gruppe Ia) eine erhebliche Verlangsamung des Fett-Transportes aus der Blutbahn gegenüber den nicht urämischen beobachten. Die Serumkonzentrationen an Gesamtlipiden und veresterten Fettsäuren lagen eine Stunde post injectionem noch bei $1788 \text{ mg\%}$ und $1083 \text{ mg\%}$.

Urämische Tiere mit ausgeglichener Acidose zeigten eine signifikant schnellere Klärung des Plasmas als urämische Tiere mit Acidose ($p < 0,001$). Die Plasmaklärung war insgesamt jedoch deutlich verlangsamt gegenüber den Normaltieren. Die Durchschnittswerte der Plasmakonzentrationen der Gesamtlipide und der Esterfettsäuren betrugen: $1192 \pm 130 \text{ mg\%}$ und $707 \pm 109 \text{ mg\%}$ (Gruppe Ib) $1118 \pm 46 \text{ mg\%}$ und $691 \pm 56 \text{ mg\%}$ (Gruppe Ic) gegenüber den Normaltieren nach Fettinjektion: $745 \pm 227 \text{ mg\%}$ und $455 \pm 79 \text{ mg\%}$.

Serumkonzentrationen der Gesamtlipide und der veresterten Fettsäuren wiesen innerhalb der einzelnen Gruppen zum Teil erhebliche Differenzen auf. Schon bei den Normaltieren wichen die Werte voneinander ab, deutlicher wurde dies bei Zufuhr von Fettemulsion. Besonders ausgeprägte Schwankungen konnten wir bei Tieren mit urämischer Acidose feststellen. Durch Korrektur der Acidose mit NaHCO_3 bzw. THAM nahmen die Differenzen der Serumkonzentrationen ab. Diese Beobachtung läuft parallel zu den festgestellten Blutgaswerten.

Alle Ratten, die wir verwendeten, wurden vor jedem Versuch und vor jeder Fettzufuhr blutgasanalytisch untersucht. Völlig unbehandelte Tiere zeigten breite Schwankungen sowohl in den alkalischen als auch in den sauren Bereich; mit ihnen schwankte auch der Gehalt der Gesamtlipide und der Esterfettsäuren im Serum.

Aufgrund unserer Ergebnisse können wir bei Normaltieren nicht auf einen direkten Zusammenhang zwischen den BE-Bewegungen und den Werten für Gesamtlipide schließen. Die Differenzen der Serumlipide der einzelnen Tiere nach der Korrektur der Acidose beruht zum Teil darauf, daß es uns nicht immer gelang die Acidose völlig auszugleichen. Die zum jeweiligen Ausgleich nötigen Mengen an Pufferlösungen ermittelten wir aufgrund von Vorversuchen und der früher genannten Berechnungsformel.

Tab. III

Serum-Konzentration der Gesamtlipide in mg%.

Nr.	Gruppe 0		Gruppe I	Gruppe Ia		Gruppe Ib		Gruppe Ic	
	a	b		a	b	a	b	a	b
1	442,2	747,0	453,7	471,7	1845,7	422,4	1104,5	373,1	1087,8
2	436,7	711,3	465,7	473,2	1788,7	400,0	809,8	341,8	1107,1
3	313,3	775,8	424,2	407,7	1750,0	513,4	1355,3	361,2	1184,5
4	430,7	724,7	522,0	495,5	1928,3	435,8	1210,6	310,4	1062,5
5	328,3	638,9	522,4	578,9	1822,0	382,1	1176,8	385,1	1181,5
6	346,4	773,8	580,6	574,4	1656,7	485,1	1234,2	335,8	1090,8
7	466,9	846,7	570,1	555,0	1943,3	431,3	1216,2	368,7	1159,2
8	346,4	610,7	603,0	523,8	1214,9	474,6	1138,1	313,4	1029,8
9	308,6	610,1	641,0	510,1	1182,0	334,3	1314,3	333,3	1124,3
10	313,3	711,3	591,0	523,9	1370,1	486,6	1318,7	346,3	1126,5
11	316,3		519,4	480,7	1883,9	331,3	984,4	337,3	1104,2
12	411,1		514,0	371,4	1757,0	374,0	1266,6	311,0	1141,4
13	313,3		540,3	519,3	1809,0	550,7	1253,7	337,3	1101,2
14	352,4		538,8	508,3	1886,1	392,5	1194,9	346,3	1104,2
15	382,5		528,4	485,1	1895,8	374,6	1165,2	323,9	1098,2
	374	745	543,0	519	1788	440	1192	349	1118
$\bar{x}_i$	± 56	± 227	$\pm 58,5$	± 53	± 283	± 65	± 130	± 79	$\pm 46,0$
	15	15	15	15	15	15	15	15	15

Gruppe 0 = unbehandelte Kontrolltiere, Gruppe I = urämische Ratten (26 Std. nach Nephrektomie u. Ureterligatur), Gruppe Ia = Urämietiere ohne, Gruppen Ib u. Ic = mit Ausgleich der metabolischen Störung. Meßwerte jeweils vor (a) und 60 Min. nach (b) iv. Injektion einer 20% Sojaölemulsion (1g/kg).

Tabelle IV

Serum-Konzentration der veresterten Fettsäuren in mg%.

Nr	Gruppe II		Gruppe I		Gruppe Ia		Gruppe Ib		Gruppe Ic	
	a	b			a	b	a	b	a	b
1	107,4	489,6	120,6	144,5	1157,7	189,4	707,7	152,1	649,8	
2	125,9	501,2	141,8	195,0	1110,6	162,8	510,4	147,5	664,7	
3	131,6	449,2	133,0	108,9	1094,5	202,1	858,5	149,8	846,8	
4	121,2	437,8	208,1	211,0	1396,3	195,2	904,9	149,8	782,3	
5	133,9	379,0	165,5	212,2	1083,3	186,6	686,7	156,7	656,7	
6	113,2	361,8	229,3	204,1	914,4	142,9	714,3	132,5	655,5	
7	198,6	603,7	218,7	207,6	1273,1	185,5	721,7	154,4	694,7	
8	102,8	524,2	224,6	217,9	1726,9	195,9	721,2	127,9	-	
9	117,0	551,4	230,6	225,9	1596,5	221,2	839,1	165,8	699,2	
10	81,5	455,1	222,2	208,7	840,3	190,1	725,2	149,8	680,9	
11	114,3	-	163,1	154,8	1150,5	150,9	501,2	145,2	668,2	
12	109,7	-	212,8	208,7	1125,0	207,4	706,7	150,9	675,1	
13	115,5	-	205,7	204,1	858,8	214,3	649,0	194,8	680,2	
14	110,9	-	212,8	189,2	1130,8	199,3	699,1	144,0	664,7	
15	128,2	-	185,6	189,5	1138,9	188,9	665,5	127,9	659,0	
x	119	455	193	191	1083	189	707	146	691	
Sx ₁	±42	±79	±59	±32	±177	±21	±109	±11	±56	
n	15	10	15	15	15	15	15	15	14	

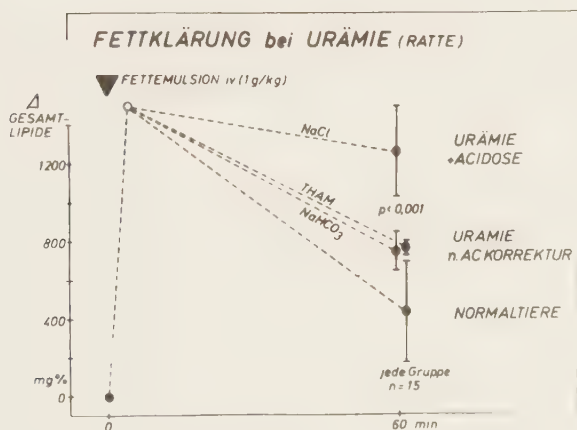
Gruppe 0 = unbehandelte Kontrolltiere, Gruppe I = urämische Tiere (26 Std. nach Nephrektomie u. Ureterligatur), Gruppe Ia = Urämie -
tiere ohne, Gruppen Ib u. Ic = mit Ausgleich der metabolischen
Acidose. Messwerte jeweils vor (a) und 60 Min. nach (b) iv.
Injektion einer 20% Sojaölemulsion (1g/kg).

3.4 Hämatokritbestimmung

Bei allen Versuchen führten wir eine Hämatokritbestimmung durch und erhielten folgende Durchschnittswerte (Tab. 5). Normaltiere wiesen einen Hämatokrit von 49% auf, der bei urämischen Tieren nur unwesentlich abfiel (45%). Durch Blutverdünnung infolge der intraperitonealen Gabe von NaCl, nahm der Hämatokrit erheblich ab und zeigte Werte von 39%.

eniger tief lagen die Werte bei der intraperitonealen Injektion von NaHCO_3 bzw. THAM (47 bzw 41%).

Abbildung 1.



Abflussverzögerung für exogene Lipide bei urämischer Acidose.

Tabelle V

Hämatokritwerte in mg%.

Nr	Gruppe O	Gruppe I	Gruppe Ia	Gruppe Ib	Gruppe Ic
1	48	45	50	43	37
2	47	46	—	—	37
3	48	45	36	43	49
4	50	46	39	42	52
5	52	42	37	41	42
6	53	47	38	45	38
7	52	45	37	46	37
8	50	46	36	47	37
9	52	48	51	37	48
10	49	47	37	38	46
11	48	49	38	37	41
12	49	40	38	35	42
13	45	46	40	39	47
14	47	46	38	49	43
15	52	46	41	47	46
x	49	45	35	42	43
Sx ₁	±3	±2	±5	±6	±4
n	30	30	28	28	28

Gruppe C = unbehandelte Kontrolltiere

Gruppe I = urämische Ratten (26 Std. nach Nephrektomie + Ureterlig)

Gruppe Ia = Urämietiere ohne Ausgleich der metab. Acidose

Gruppen Ib + Ic = Urämietiere mit Ausgleich der metab. Acidose

4. Diskussion

Unsere Untersuchungen über die Klärung parenteral zu - geführter Fetteemulsionen bei Urämie hatten zum Ziel, die von SOMMERKAMP (1967) und SOMMERKAMP et alii (1968) dargelegten Ergebnisse über die Beeinflussung der Klär- geschwindigkeit parenteral zugeführter Fetteemulsionen durch Säure-Basen-Störung in Versuchen am Modell der URÄMISCHEN Acidose zu erweitern.

Gemeinsamer Befund war die Beobachtung, daß parenteral zugeführte Fetteemulsion bei METABOLISCHEN Azidose er - heblich langsamer aus der Blutbahn eliminiert wird gegenüber Kontrolltieren mit normalen Säure-Basen-Gleich- gewicht. Azidotische Tiere mit Nahrungskarenz zeigten einen verstärkten Effekt.

Bei der Untersuchung dieser Vorgänge, müssen wir berück- sichtigen, daß eine Azidose an verschiedenen Ebenen an- greifen kann und eine Änderung bewirken; so in der Aktivität der Lipoproteidlipase, in dem Fettstoffwechsel, in der zellulären Aufnahme und schließlich in dem Fett- Transport in den Gefäßen.

Unsere Versuche bestanden aus zwei Abschnitten; der Erzeugung einer urämischen Azidose und der Fettzufuhr bei dieser veränderten Stoffwechsellage.

Die drei großen Lipidgruppen, Cholesterin, Phosphor - lipide und Triglyceride werden im Plasma in Verbindung mit Proteinen als lösliche molekulare Aggregate trans - portiert. Von diesen Gruppen scheinen die Triglyceride in der Urämie immer vermehrt zu sein. Sie werden in den beiden Organen, der Leber und dem Intestinum synthe - tisiert, in den Kreislauf ausgeschüttet und im Fet - gewebe abgelagert. Bei der einfachen Esterbildung werden

die Triglyceride entweder aus den zirkulierenden freien Fettsäuren der Fettgewebe oder aus den Fettsäuren der aufgenommenen Kohlenhydraten gebildet (Lipogenese). Der Triglycerid-Umsatz soll von der Wirkung der Lipoproteidlipase abhängig sein, die wahrscheinlich in dem Kapillarendothel oder in seiner Nähe lokalisiert ist (ROBINSON (1965), MOSKOWITZ (1965)). BIERMAN et alii (1970) unterstrichen, daß die Aktivität dieses Enzyms ganz entscheidend für die Elimination der zirkulierenden Lipoproteidtriglyceride sei.

Veränderungen im Hormonhaushalt wie z.B. Verminderung des Thyroxin- oder des Insulinspiegels (PORTE (1966), BIERMAN (1967)), könnten die Aktivität der LPL beeinträchtigen mit der Folge der Hypertriglyceridämie. Durch eine Substitution der entsprechenden Hormone konnten die Autoren eine Reversibilität des Zustandes erreichen. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse von REUTER und SEIFERT (1966) sowie von MODZELEWSKI (1971) interessant, die Patienten mit essentieller Hyperlipämie erfolgreich mit CLOFIBRAT behandelten. Im Laufe der Behandlung konnte eine Abnahme von Gesamtlipiden, Neutralfetten, Cholesterin, gesättigten und ungesättigten Fettsäuren erreicht werden.

Clofibrat ist ein oxyisobuttersäureester, der den Östrogenen nahe steht ohne deren Wirkung zu haben. Durch THORP und WARING (1962) erstmals in der Hyperlipidämie - Therapie eingeführt, wird Clofibrat oral vollständig resorbiert und als chlorphenoxyisobuttersäure an Plasma-eiweiß gebunden. Nach VON DIEB (1967), FITZGERALL (1967) und BREHM (1968) verdrängt das chlorphenoxyisobuttersäure infolge der grösseren Affinität zum Serumalbumin das Thyroxin und seine Abbauprodukte, Ketosteroiden und freie Fettsäuren aus ihren Bindungen, so daß diese Sub-

stanzen neu verteilt werden. In der Peripherie ist das Thyroxin daher vermindert, in der Leber vermehrt. Hieraus resultiert ein Lipolyserückgang und eine verminderte Zufuhr von nicht veresterten Fettsäuren in die Leber, wo sie größtenteils zu Energiezwecken verbrannt werden. Der Triglyceridspiegel wird insgesamt herabgesetzt. Weiterhin tritt eine Synthesehemmung auf, die Ausscheidung von Cholesterin und Lipoproteiden, besonders der der niedrigen Dichte wird erhöht, eine Zunahme der Lipoproteinlipase-Aktivität bewirkt eine Abnahme der zirkulierenden Lipide.

Erzeugung von metabolischen Azidose durch CHEMIKALIEN läßt ebenfalls lipolytische Effekte beobachten.

MANSFELD (1909) konnte bei Hunden, denen er über die Vena jugularis externa Salzsäure oder Milchsäure applizierte, einen Anstieg der Gesamtlipide feststellte.

BALO (1963) beobachtete nach einer NH_4OH Vergiftung an Kaninchen ebenfalls eine Hyperlipämie und pulmonale Fett-embolie.

Berichte über die Dynamik der Lipide bei urämischen Patienten finden wir im wesentlichen im Rahmen von Dialyseverfahren, bei denen die Patienten über eine längere Zeit beobachtet und behandelt wurden. Je nach Ausgangslage der Patienten und Art der Dialyse scheinen die Autoren zu verschiedenen Ergebnissen zu kommen.

BAGDADE und SEATTLE (1970) verglichen gut ernährte urämische Patienten, die mit einer extrakorporalen Dialyse behandelt wurden und die eine Nacht zuvor gefastet hatten mit chronisch-urämischen Patienten ohne Dialyse. Beide Gruppen zeigten abnormal hohen Triglyceridspiegel; die TG-Durchschnittswerte bei Dialysepatienten waren jedoch signifikant höher als die der Patienten ohne Dialyse. In einer weiteren Studie wurden chronisch-urämische Patienten mit einer gewichtserhaltenden Diät ernährt und

gehäuft dialysiert, wobei noch zusätzlich in den einzelnen Intervallen Heparin verabfolgt wurde. Bei diesen Patienten beobachteten die Autoren einen Abfall der Triglyceride um die Hälfte. DI LUCIO und HOUK (1965) berichteten, daß peritoneale Dialyse bei nephrektomierten Hunden nur unsignifikant eine Hyperlipämie senkt, während bei normalen Tieren keine Hypo-lipämie erzeugt werden konnte. Auch LOSOWSKY et alii (1968) konnten keine signifikante Änderung der Triglyceride und Cholesterine im Serum von Patienten nach einer Dialyse beobachten. Die Autoren stellten jedoch einen erheblichen Abfall der freien Fettsäuren fest. Versuche in vitro zeigten, daß freie Fettsäuren die Dialysemembran nicht passieren, wodurch auch kein externer Verlust eintreten kann.

LOSOWSKY et alii (1968) und HAMPER (1966) nehmen an, daß der Abfall von freien Fettsäuren auf zwei Faktoren zurückzuführen sei; entweder auf eine Verbesserung des bio-chemischen Milieus oder auf den Effekt der Resorption von Glukose durch die Dialyseflüssigkeit und weisen auf die enge Verknüpfung zwischen dem Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel (GEYER (1960), REICHL (1962), SHAPIRO (1965)). LOSOWSKY und Mitarb. (1968) wiesen aber darauf hin, daß allein ein hoher Blut-Harnstoff den Anstieg der freien Fettsäuren nicht bewirken konnte.

Es gibt einige Hinweise, daß INSULIN eine regulatorische Rolle in diesen Prozessen spielen könnte. BAGDADE et alii (1967) zeigten, daß die Lipoproteidlipase für ihre normale Funktion Insulin benötigt und daß Insulin für die Triglycerid-Elimination sehr wichtig ist. BAGDADE et alii (1968) und BIERMAN et alii (1970) fanden eine Korrelation zwischen Insulin-Spiegel und den zirkulierenden endogenen Triglyceriden. RECAVEN et alii (1967) und FORD et alii (1968) konnten bei Patienten mit endogener Lipämie

die wahrscheinlich mit einer excessiven hepatischen Produktion triglyceridreichen Lipoproteiden einhergeht, ebenfalls einen erhöhten Insulin-Spiegel im Blut nachweisen. Zur Klärung der Rolle des Insulins auf die Regulation des Triglycerid-Transportes, unternahmen BAGDADE et alii (1970) eine Studie und untersuchten den basalen immunoreaktiven Insulin-Spiegel (IRI) bei urämischen Patienten. Während nicht urämische Patienten eine direkte Beziehung zwischen Körpergewicht und basalen IRI-Spiegel zeigten, wiesen urämische Patienten einen sehr hohen Spiegel auf. Der basale IRI-Spiegel bei hoch azotämischen Patienten ohne Dialyse war erheblich höher als der bei Dialysepatienten; mit der Zunahme der Acidose stieg der IRI-Spiegel weiter an. Die Autoren wiesen nach, daß die Azotämie selbst den basalen IRI-Spiegel signifikant beeinflusst und vermuteten, daß der basale hyperinsulinismus in der Urämie ein Zeichen eines Antagonismus des Insulins sei.

Die Vorstellung eines Antagonismus geht auf die Beobachtung zurück, daß Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz neben Veränderungen im Triglycerid-Transport Tendenzen zu Glukoseintoleranz zeigen (BRIGGS (1967), BAGDADE (1968), WESTERVELT (1970), HULTMAN und BERGSTRÖM (1969), IRSIGLER (1968), BIERMAN (1970)). Diese Patienten zeigen bei erhöhtem Glukose-Spiegel eine Glukoseverwertungsstörung (OHNHAUS (1970)). Die Autoren nahmen an, daß Resistenz oder Antagonismus in der Wirksamkeit des Insulins auf den Glukose-Transport im peripheren Gewebe zu einem Rückkopplungsmechanismus des Pancreas führt, und als kompensatorische Leistung dieses Organs erfolgt eine Mehrausschüttung von Insulin. Ein beobachteter Abfall der Triglyceride und des IRI nach partiellem Rückgang des azotämischen Zustandes deutet darauf hin, daß

eine Abnahme des Insulinantagonismus und damit eine Abnahme der endogenen Triglyceridbildung eintrat. Ein Anstieg der LPL würde wiederum zu einer verbesserten TG-Elimination und damit zu einer Reduktion des TG-Spiegels führen. Der genaue Mechanismus für den peripheren Insulinantagonismus ist nicht bekannt (BIERMAN (1970)).

Zu denken wäre an einen spezifischen Inhibitor der Insulinantwort. Ein anderer Faktor für den basalen Hyperinsulinismus könnte eine verminderte oder fehlende Ausscheidung von Insulin bei einem Versagen der Funktion des Nierengewebes sein. Die Rolle eines veränderten renalen Glukosetransportes in der Urämie ist ebenfalls unbekannt. Auch WACHSTUMSHORMONE sollen mit dem Insulinantagonismus und dem kompensatorischen Hyperinsulinismus verbunden sein. Messungen bei urämischen Patienten ergaben einen hohen Spiegel, doch welche Rolle diese Hormone in den Geschehnissen spielen ist ebenfalls nicht geklärt (TSALTAS (1968), BIERMAN (1970)).

Einen basalen Hyperinsulinismus, wahrscheinlich auf dem Boden eines Insulinantagonismus konnten SPELLACY et alii (1967) und BASSETT et alii (1967) bei Patienten nach oralen Antikonzeptiva und Kortikosteroidpräparaten beobachten. Interessanterweise zeigten auch nicht urämische Patienten mit höherem basalen IRI-Spiegel eine Tendenz zu höherem Triglycerid-Spiegel. Es liegt der Gedanke nahe, dass der basale IRI ein Faktor in der endogenen Lipoproteinproduktion sein könnte.

Weiter sind Vermutungen geäußert worden, daß bei urämischen Patienten zu einem verminderten Verbrauch von freien Fettsäuren in den Muskeln oder anderen Geweben kommt (DOLE (1956)). Ein Beweis steht noch aus (LOSOWSKY und KENWARD (1968)).

Dem gegenüber steht die Tatsache, daß eine Verabreichung

VON Glukose eine weitere Abnahme des Fettumsatzes im Muskel bewirkt. Folge; Anstieg der freien Fettsäuren. STEINBERG (1963) zeigte aber das iv. Gabe von Glukose eine Freisetzung von Fettsäuren aus den Fettdepots hemmt und ein signifikanter Abfall im Plasma eintritt. Die gleiche Wirkung zeigt die glukosereiche Dialyse - flüssigkeit, da die Glukose vom Muskel aufgenommen wird (HULTMAN und BERGSTRÖM (1969).

Mehrere Autoren, im wesentlichen die Forschergruppe um BRAGDON (1958) ist der Ansicht, dass Üramie wahrscheinlich auf den Triglycerid-Transport einwirkt, entweder durch eine Beschleunigung der triglyceridreichen Lipo - proteinbildung bei vermehrter TG-Synthese oder vermehrter Lipoproteinträger niederer Dichte oder durch eine Beeinträchtigung einer Elimination der TG hepatischer Herkunft. BAGDADE et alii (1970) wiesen durch Messung der lipolytischen Aktivität im Plasma urämischer Patienten nach parenteraler Verabfolgung von Heparin nach, daß eine Behinderung der TG-Elimination eine Anhäufung im Plasma mitbewirkt. BIERMAN (1970) bestätigt ebenfalls, daß die lipolytische Aktivität nach Heparin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vermindert sei. SOMMERKAMP und FREYER (1969) konnten keine unterschiedliche LPL-Kläraktivität im Plasma von Ratten bei experimenteller Veränderung des Säure-Basen-Gleichgewichtes feststellen. Einige Autoren billigen diesem Enzym keine große Bedeutung zu für die Klärung der Plasmafette CLELAND et alii (1957), ZÖLLNER (1963).

Durch Heparin, so wird vielfach angenommen, wird die LPL Ausschüttung stimuliert, wodurch es zu einem Anstieg der enzymatischen Aktivität kommt (BAGDADE et alii (1970), BIERMAN et alii (1970)).

In einigen Arbeiten (SOMMERKAMP et alii (1968), SOMMERKAMP et alii (1969) und SCHAUMLÖFFEL et alii (1971)) wird erwähnt, daß metabolische Acidose eine starke Stimulation auf die Nebenniere auszuüben vermag. Bei diesem Vorgang tritt eine erhebliche Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin auf (MORRIS u. MILLAR (1962), DARBY u. WATTS (1964), HARRISON u. SEATON (1965), CARLSON (1965), NAHAS et alii (1967)). Diese Katecholamine zeigen einen lipolytischen Effekt auf das Fettgewebe, indem über Lipasen freie Fettsäuren abgespalten und an die Blutbahn abgegeben werden. Wie eingangs erwähnt, kehrt ein Teil der Fettsäuren in die Leber zurück und wird dort verestert (PETZOLD (1961), REICHL (1962), LÜFFLER u. WEINGES (1966), CARLSON (1965) beobachtete an Hunden, denen er Noradrenalin infundierte ein sog. "Lipid mobilisation syndrome", ein Vorgang, bei dem es zu einer starken Lipolyse kam mit hohen Plasmaspiegel an TG und Fettsäuren, also der Transportform für Lipide. RUDMAN u. SHANK (1966) zeigten an Ratten, daß bei einer katecholamininduzierten Lipolyse mit der Entstehung der freien Fettsäure aus TG jeweils ein H^+ Ion an die Blutbahn abgegeben wird. Auf diese Weise entsteht eine akute, nicht ketogene Acidose. Diese lipolytische Wirkung nimmt jedoch bei zunehmender Acidose deutlich ab. Als Ursache wird von GORDON et alii (1953), REICHL (1962) eine Abnahme der Bindungsfähigkeit des Plasmaalbumins für Fettsäuren angenommen, während TRINER et alii (1965) und NAHAS et alii (1967) in der Hemmung eine Störung der Lipaseaktivierung sehen. Im Zustand des Hungers, so wird übereinstimmend von PETZOLD (1961), HALLBERG (1965), MOLLSINGER (1965) berichtet, werden Depotfette nach Aktivierung einer Triglyceridlipase hydrolytisch gespalten. Die hierdurch frei werdende freie Fettsäuren gelangen, gebunden an das Plasmaalbumin in die Leber (WESTERMARK (1966), LÜFFLER

et alii (1966) und speisen den Zitronensäurezyklus. Eine verstärkte Ausschwemmung der freien Fettsäuren und damit verstärkte oxydation in der Leber kann bei Fehlen von kohlenhydraten als Energiespender den Zyklus überbeanspruchen, wodurch ein Anstieg von Ketonkörper resultiert KATLSON (1963)).

Versuche ergaben, daß zusätzliche parenterale Gaben von Fetteulsionen im wesentlichen von der Leber aufgenommen werden (BRAGDON u. GORDON (1958)). Es liegt die Vermutung nahe, daß die Leberkapazität durch zwei nebeneinanderlaufende Prozesse, der endogenen Lipolyse und dem überwiegendem Abbau zugeführter Fetteulsionen überschritten wird. Diese Annahme erklärt eine frühere Beobachtung von SOMMERKAMP u. VÖRTMANN (1968) bei der es nach Fettinfusionen an Hunden mit einer metabolischen Acidose häufig ein weiterer Anstieg der Lipidkonzentration im Plasma auftrat. DOLE (1956) und BOGDONOFF (1953) machten neben Hunger auch Emotionen für den Anstieg der Lipide oder Fettsäuren verantwortlich. FUCHSIG (1971) berichtete von Versuchen an Kaninchen, bei denen ein künstlicher Schock entweder durch medikamentöse Ganglienblockade oder durch Weitstellung der Gefäße oder durch Blutentzug gesetzt wurde. Jedesmal wurde eine Ausschwemmung von radioaktiv markierten Fetten aus einem Oberschenkeldepot gesehen.

Es wäre denkbar, daß unsere Versuchstiere einen postoperativen Schock erlitten, der als Milchsäureacidose (SOMMERKAMP (1970)) die erwähnte catecholamininduzierte Lipolyse auslöste. Ein Vergleich mit Kontrolltieren, die den gleichen Versuchsbedingungen unterlagen, zeigt jedoch, daß Schock und Hunger per se weder zu Unterschieden in dem endogenen Fettstoffwechsel noch in der Plasmaklärung exogener Fetteulsionen führten. BRAGDON (1957) und HAILBERG (1965) erwähnten, daß Hunger bzw. Kohlenhydrat-

mangel nicht zu einer Änderung der Klärgeschwindigkeit exogener Fettemulsionen führt.

Wir haben bei Versuchen mit parenteralen Fettinjektionen nur einen allgemeinen Triglyceridanstieg im Plasma beobachtet ohne eine chemische Differenzierung zwischen endogenem und exogenem Fett zu treffen. Untersuchungen von BOBERG u. HALLBERG (1953) haben aber gezeigt, daß bei parenteraler Zufuhr von Sojaölemulsion auch der endogene Triglycerid-Spiegel ansteigt.

Eine Antwort auf die Frage in wie weit ein Anstieg der endogenen TG nach Zufuhr exogener Emulsionen für die verlängerte Lipämie bei Urämie verantwortlich zu machen ist, gibt die Arbeit von SCHAUMLÖFFEL et alii (1971). In Versuchen an urämischen Ratten wurde nach 24 stündigem Hungern über die vena femoralis zur Bestimmung der Plasmaklärung und Utilisation von Triglyceriden, radioaktiv markierte Fettemulsion verabfolgt. Hierbei zeigte sich, daß neben einer signifikanten Verzögerung der Klärung von exogenen Lipiden auch eine verminderte Utilisation durch das Gewebe stattfand, die parallel zu der beobachteten Klärungsverzögerung verlief. Damit scheint die verminderte Utilisation von exogenen Fetten eine sekundäre Folge einer verzögerten Aufnahme in das Gewebe zu sein.

Die Frage, ob neben der erwähnten catecholamininduzierten Lipolyse noch spezifische Einflüsse der Urämie auf die Fettklärung wirksam waren, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Untersuchungen von WADDEL et alii (1953), GÖTZE (1965), SOMMERKAMP et alii (1968) u. SCHAUMLÖFFEL et alii (1971) zeigten zwar, daß urämisch acidotische Ratten eine deutliche Verzögerung der Fettklärung aufwiesen, doch konnten wir durch Korrektur der Acidose bei unveränderter Urämie eine wesentliche Verbesserung der Plasmaklärung erreichen. Die Tatsache, daß eine Klärhemmung durch chemische Substanzen (SOMMERKAMP et alii (1968) und

SOMMERKAMP u. VÖRTMANN (1968)) zu erzeugen ist, spricht ebenfalls gegen eine spezifische Urämiekomponente. Zu klären ist ebenfalls das Verhalten der künstlichen Chylomikronen in der Blutbahn. HUPE (1967) fand Zeichen für eine Entemulgierung parenteral eingebrachter Fett - emulsionen bei acidotischen Tieren. In der Literatur konnten wir keine weitere Hinweise zu diesem Thema finden. Früher geäußerte Befürchtungen über ein Konfluieren von Fett-Tröpfchen (LEVEEN (1931)), wird von den meisten Autoren nicht geteilt. GIGON (1966) u. Mitarb. fanden bei Infusionen von Intralipid keinen Anhalt für ein Zusammenfließen der feinen Fettpartikel zu größeren Tropfen in der Lunge, die Mikroembolien hervorgerufen hätten. HUPE (1967) sah selbst bei schnelleren als vom Hersteller angegebenen Infusionsgeschwindigkeit nur eine Vermehrung von Chylomikronen, aber keine Aggregation.

2. Zusammenfassung

In tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten sollte die Dynamik der Plasmaklärung nach Injektion künstlicher Fettemulsionen bei urämischer Acidose geprüft werden. Nach experimenteller Erzeugung einer urämischen Acidose durch eine linksseitige Nephrektomie und eine rechts - seitige hohe Ureterligatur, zeigten urämische Tiere neben einer deutlichen Harnstofferhöhung im Plasma und metabolischen Acidose signifikant höhere Serumkonzentration an Gesamtlipiden und veresterten Fettsäuren als Normaltiere. Nach Ausgleich der Acidose mit NaHCC_3 bzw. mit THAM kehrten die Gesamtlipide in den Normbereich zurück. Bei Kontrolltieren blieben die Werte unverändert. Fettinjektion urämisch-acidotischer Tiere ergab eine wesentliche Verzögerung des Fettabtransportes aus dem Blut im Vergleich zu Kontrolltieren. Urämische Tiere ohne Acidose nach Korrektur mit Pufferlösungen zeigten eine signifikant schnellere Plasmaklärung als urämisch-acidotische Ratten. Die Plasmaklärung war jedoch im Vergleich zu den Normaltieren deutlich verlangsamt. Die beobachteten Veränderungen werden auf eine Überschneidung von lipolytischen Vorgängen mit einer Überschreitung der Klärkapazität nach exogener Lipidzufuhr zurückgeführt.

Literaturverzeichnis

- ASTRUP, P.O., Andersen, O.S., Jørgensen, K., K. Engel
"The acid-base metabolism" A new approach.
Lancet 1, 1035 (1960)
- BAGDADE, I.D., M.D. Seattle
"Uremic lipemia". An unrecognized abnormality in triglyceride
production and removal.
Arch. int. Med. 126, 875 (1970)
- BAGDADE, J.D.,
"Basal insulin and obesity"
Lancet 2, 630 (1968)
- BAGDADE, J.D., Bierman, E.L., D.Jr. Porte
"Diabetic lipemia"
New Eng. J. Med. 276, 427 (1967)
- BALO, J.
"Process of fat mobilisation"
Fed. Proc. 22, 1300 (1963)
- BASSETT, J.M., A.C. Wallace
"Influence of cortisol on plasma insulin in the sheep"
Diabetes 16, 566 (1967)
- Becker, G.H., M. Buxbaum
"Clinical and chemical evaluation of intravenous fat emulsion
with particular reference to changes of serum electrolytes"
Metabolism 6, 766 (1957)
- BERG, G.
"Fett-Transport im Serum bei enteraler und parenteraler
Fettzufuhr"
Elektrolyt-Symposium, Braun-Melsungen (1962)

- BERG, G., W. Zeller, E. Rugheimer, K. Elster
"Untersuchungen über Toxität und Verträglichkeit von Fett-
emulsionen an Zwergschweinen"
Arzneimittel-Forsch. 15, 1472 (1965)
- BIERMAN, E.L., M.D. Seattle
"Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in uremia"
Arch. int. Med. 126, 790 (1970)
- BOBERG, J., D. Hallberg
"Changes in endogenous plasma triglycerides during elimination
of exogenous triglycerides from the blood in man"
J. Atheroscler. Res. 8, 351 (1968)
- BOGDONOFF, M.D., E.H.Jr. Estes, D. Trout
"Akute effekt of psychologic stimuli upon plasma non
esterified fatty acid level"
Proc. Soc. Exper. Biol. a Med. 100, 503 (1959)
- BOZIAN, H.C., H.W. Davidson
"Observation an the use of intravenous fat emulsion in man"
Metabolism 6, 703 (1957)
- BRAGDON, J.H., R.S. Gordon
"Tissue distribution of C¹⁴ after the intravenous injection
of labeled chylomicrons and unesterified fatty acids in the rat"
J. clin. Invest. 36, 574 (1958)
- BRAGDON, J.H., R.J. Havel, R.S. Gordon
"Effects of carbohydrate feeding on serum lipids and lipo -
proteins in the rat"
Amer. J. Physiol. 189, 63 (1967)
- BREHM, G.
In: Zur Behandlung der essentiellen Hyperlipidämie mit
Profitorat
Ber. Ges. Inn. Med. 6, 184 (1966)

BRIGGS, J.D., K.D. Buchanan, R.G. Lucke et al.

"Role of insulin in glucose intolerance in uremia"
Lancet 1, 462 (1967)

CARLSON, L.A., S.O. Liljedahl, C. Sirsen

"Blood and tissue changes in the dog during an after
excessive free fatty acid mobilisation"
Act. med. Scandinav. 178, 81 (1965)

CLELAND, W.W., J.M. Jacono

"Role of lipoprotein lipase in intravascular clearing of
fat in human subjects"
Fed. Proc. 16, 383 (1957)

COULOMBE, J.J., L. Favreau

"A new simple semimicro method for colorimetric
determination of urea"
Clin. Chem. 9, 102 (1963)

DARBY, P.D., J.T. Watts

"Acidosis and blood epinephrine levels in hemorrhagic
hypotension"
Amer. J. Physiol. 206, 1281 (1964)

DI LUCIO, R., J. Houk

"In uremia, biochemistry, pathogenesis and treatment
by George E. Schreiner MD. (1968)

DOHRMANN, R.

"Intravenöse Fetteulsionen bei Frischoperierten"
Elektrolyt-Symposium, Braun-Melsungen (1962)

DOHRMANN, R., F.A. Petzold, et al.

"Das Verhalten der Serumlipide und Lipoproteide frisch
Operierter während intravenöser Fettinfusionen"
Klin. Wschr. 37, 704 (1959)

DOLB, V.P.

"A relation between non-esterified fatty acids in plasma
and the metabolism of glucose"
J. Clin. Invest. 32, 150 (1956)

DIES, F., W.D. Lotspeich

"Hexose monophosphate shunt in the kidney during acid-base
and electrolyte imbalance"
Amer. J. Physiol. 212, 61 (1967)

DRESCHER, H., V.v. Brand, N. Zöllner

"Parenterale Fetterernährung und ihre Beeinflussung durch Heparin"

Dtsch. Med. Wschr. 85, 1135 (1960)

EDGREN, B.

"Intravenöse Fetteulsionen"

Dtsch. med. Wschr. 86, 701 (1961)

EDGREN, B., A. Öretling

"The theoretical background of the intravenous nutrition with fat emulsions"

Nutr. dieta 5, 364 (1963)

EGGSTEIN, M.

"Fett-Transport und Fettstoffwechsel"

Mells. Med. Mitt. 39, 7 (1965)

ELSTER, K.

"Morphologische Veränderungen bei experimenteller parenteraler Fettzufuhr. In Pathophysiologie des Fett-Transportes und Fettstoffwechsels"

Lochman, Pallas-Verlag (1964)

FEISE, G.

Gesamtfette und Triglyceride in der Leber nach Narkosen mit Halotan, Chloroform und Äther an der Ratte"

Z. exp. Med. 147, 190 (1968)

FITZGERALD, J.D.,

"Wirkungsweise und klinische Erfolge von Regelan"

Wien. klin. Wschr. 79, 716 (1967)

FORD, F.D.Jr., R.C. Bozian, H.C.Jr. Knowles

"Interactions of obesity and glucose and insulin levels in hypertriglyceridemia"

Amer. J. Clin. Nutr. 21, 904 (1968)

FRENCH, J.E., B. Moore

"The removal of C¹⁴ labeled chylomicron fat from the circulation in rats"

J. Physiol. 138, 326 (1957)

FRÖYER, H.

"Tierexperimentelle Untersuchungen über lipolytische Plasmaaktivität bei metabolischen Störungen des Säure-Basen Gleichgewichtes"

Inaug.-Dissertation Marburg (1969)

FRICKER, A., W. Griem, K. Lang

"Parenterale Ernährung mit Fettemulsionen verschiedener Teilchengröße"

Klin. Wschr. 45, 735 (1967)

FUCHS, R.

"Fettembolie - ein Epiphanomen des traumatischen Schocks"

Dtsch. Med. Wschr. 96, 1210 (1971)

FRIED, K., J. Hoeflmayr

"Vereinfachte Methode zur Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum"

Klin. Wschr. 41, 127 (1963)

FRIEDLICH, H.

...-Dissertation Marburg (1970)

GEIGY, J.R.

"Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen"

6. Auflage (1960)

GEYER, H.

"Parenteral nutrition"

Physiol. Rev. 40, 150 (1960)

GEYER, H., H. Henning, G. Berg

"Studies on the metabolism of intravenous fat emulsion"

Julius Verlag, München (1966)

GRÖB, G., G. J. Hagenbach, G. von Hegeler

"Über das Schicksal infundierter Fettemulsionen in der menschlichen Lunge"

Schweiz. Med. Wschr. 96, 71 (1966)

GÜTZE, H.

"Verhalten der Triglyceride im Serum bei Nierenerkrankungen"
Verh. Dtsch. Inn. Med. 71, 819 (1965)

HALLBERG, F.

"Studies on the elimination of exogenous lipids from the blood stream. The effect of fasting and surgical trauma in man on the elimination rate of a fat emulsion injected intravenously"
Acta physiol. Scandinav. 65, 153 (1965)

HAMBERS, J.L., J.C. Soeldner, P.B. Doate et al.

"Effect of chronic renal failure and hemodialysis on carbohydrate metabolism"
J. clin. Invest 45, 1719 (1966)

HARRISON, T.S., Seaton.

"Respiratory influences on the secretion of catecholamines"
J. surg. Res. 2, 556 (1965)

HARTMANN, G.

"Erfahrungen mit dem Präparat Intralipid"
Schw. Med. Wschr. 95, 466 (1965)

HARTMANN, G.

"Fettemulsionen (Intralipid) in der inneren Medizin"
Wiener Med. Wschr. 2, 51 (1967)

HULTMAN, E., J. Bergström

"Carbohydrate metabolism in uremia"
Nord. Med. 81, 777 (1969)

HUPE, K.

"Fat infusion and fat metabolism"
Med. Klin. 63, 327 (1968)

IRSIGLER, K., K. Mengele

"Glukoseutilisation und Serumlipide bei chronischer Niereninsuffizienz"
Wien. klin. Wschr. 80, 711 (1968)

KACHOROVSKIY, Br.

"Composition and preparation of fatty emulsions for parenteral feeding"

Farm. Zh. 25, 3 (1970)

KAUSTE, O., Y. Kertulla

"Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über das Verschwinden von intravenös verabfolgtem Fett aus dem Blut"
Mels. Med. Mitt. (1962)

KILLIAN, H.

"Die traumatische Fettembolie"

Dtsch. Z. Chir. 231, 97 (1931)

KIMURA, N.

"Experimental and clinical studies on fat emulsions for intravenous nutrition"

Bull. Tokyo Med. Univ. 15, 295 (1968)

KONTUREK, S., T. Radecki, Szybinski Z. T. Horzela

"Effekt of the pulmonary circulation on the fat content of the blood"

Acta physiol. Pol. 14, 273 (1963)

KOCHSLEN, N.F.

"The production and experimental testing of fat emulsions for parenteral feeding"

Voenno Med. Zt. 2, 50 (1969)

KÜMMEL, H. J.

"Parenterale Ernährung mit Fett"

Mels. Med. Mitt. (1962)

LEE, H.A., A.C. Ames et al.

"Parenteral nutrition in renal failure"

Postgrad. med. J. 43, 31 (1967)

LEVEN, H.A., P. Giordano, J. Spletzler

"The mechanism of removal of intravenously injected fat"

Arch. Surg. 84, 311 (1961)

LEVINE, R., J. Calwany, E. Plzak, J.G. Allen

"Effekt of parenterally administered fat emulsion on nitrogen retention. Attempts at complete parenteral alimentation in dogs" *Metabolism* 6, 597 (1957)

LÖFFLER, G., Weinges K.F.

"Die endokrine Beeinflussung des Stoffwechsels im Fettgewebe" *Dtsch. Med. Wschr.* 91, 773 (1966)

LOSSOWSKY, M.S., D.H. Kenward

"Lipid metabolism in acute and chronic renal failure" *J. Lab. clin. Med.* 71, 736 (1968)

MANSFELD, G.

"Die Fette des Blutplasmas bei akuter Säurevergiftung" *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 129, 63 (1909)

MENG, H.C., S. Freeman

"Experimental studies on the intravenous injection of a fat emulsion into dogs" *J. Lab. clin. Med.* 32, 689 (1948)

MODZELEWSKI, A.

"Effekt of short-term use of clofibrate on the blood level of cholesterol, beta lipoproteins and free fatty acids" *Wiad. lek.* 22, 1937 (1971)

MORRIS, M.A., R.A. Gillar

"Blood pH-plasma catecholamine relationship: Respiratory acidosis" *Brit. J. Anaesth.* 34, 672 (1962)

MOSKOWITZ, M.S.

"Lipase: Localisation in adipose tissue" *Science* 149, 72 (1965)

MOSINGER, B.

"Action of lipomobilising hormones on adipose tissue" In *Handbook of Physiology*, Sect. 5, Chapt. 60, p. 601 Amer. Physiol. Soc., Washington D.D., 1965

NAHAS, G.G.

"Equilibre acide-base et régulation sympatho-surrénalienne"
Actualites Pharmacol. (1967)

NARAT, J.K.

"Über intravenöse Fetteinspritzungen"
Arch. Klin. Chir. 187, 795 (1937)

ORNHART, A., G. Beig, D. Reis

"Parenterale Ernährung von Patienten mit chronischer Urämie"
Fort. parent. Ern. Thieme, Stuttgart 1970

PETZOLD, F.A.

"Lipide und Lipoproteide im Blutplasma"
Springer 1961, Berlin-Göttingen-Heidelberg

PETZOLD, F.A.

"Probleme der parenteralen Ernährung mit Fettemulsionen"
In: Parenterale Ernährung, Springer 1966

PETZOLD, F.A.

"Fettinfusionen bei Niereninsuffizienz"
In: Fette in der Medizin, 6. Folge, Lochham bei München
Pallas-Verlag 1965

RAUSCH, H.

"Sondenernährung und parenterale Ernährung"
Ernährungsumschau 65 u. 113 (1962)

RAVEN, G.M., A.L. Lerner, R.F. Stern et al.

"Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia"
J. Clin. Invest. 46, 1756 (1967)

REICHL, D.

"Über die mögliche Bedeutung von pH-Unterschieden für den
Transport von höheren Fettsäuren im Organismus"
Experientia 14, 211 (1958)

REICHL, D.

"Über den Transport höherer Fettsäuren im Organismus und
dessen Regulation"
In: Abhandlung über d. Patophysiologie der Regulationen
Verlag Fischer, Jena 1962

REUTER, W., Seifert A.

"Zur Behandlung der essentiellen Hyperlipidämie mit Clofibrat"
Ber. ges. inn. Med. 6, 184 (1968)

RODBELL, M.

"The removal and metabolism of chylomicrons by adipose tissue
in vitro"

J. biol. chem. 235, 1613 (1960)

RODBELL, M.

"Localisation of lipoproteidlipase in fat cells rat adipose
tissue"

J. biol. Chem. 239, 753 (1964)

ROBINSON, D.S.

"The clearing factor lipase activity of adipose tissue"
Handbook of Physiol. Section 2, 109 (1965)

RUDMAN, D., P.W. Shank

"Observations on the production of hydrogen ions during
mobilisation of fatty acids from adipose tissue"

Endocrinol. 79, 1100 (1966)

SCHAUMLOFFEL, E., H. Sommerkamp, H. Hayenga, H. Pippart

"Utilisation und Flasmaklärung künstlicher Fettemulsionen
bei experimenteller urämischer Acidose"

Klin. Wschr. 49, 705 (1971)

SCHÄRLI, A.

"Beitrag zur parenteralen Ernährung bei chirurgisch Kranken"
Praxis 53, 1215 (1964)

SCHÜN, H.

"Ergebnisse der klinischen Prüfung von Fettemulsionen"

Sonderheft: Fett-Transport und Fettverwertung nach oraler
und parenteraler Zufuhr. Pallas-Verlag 1963

SCHÜN, H., W. Zeller, G. Berg

"Vollständige parenterale Ernährung"

Wien. med. Wschr. 117, 46 (1967)

SCHÖN, H. W. Zeller

"Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung"

Dtsch. med. Wschr. 87, 1061 (1962)

SCHÖN, H. F. Hagelmann

"Untersuchungen über Fettklärungsmechanismus bei hyper -
lipämischen Atherosklerose"

Med. Welt 2234 (1962)

SCHNECKLOTH, R.E., H.P. Dustan, A.C. Corcoran

"Experience with the use of intravenous fat emulsions in the
treatment of chronic uremia"

Metabolism 6, 723 (1957)

SCHUBERT, G.E., G.A. Krüger

"Morphologische Befunde nach Zufuhr feintröpfiger Fettemulsionen

Zschr. ges. exp. Med. 132, 505 (1962)

SCHUBERTH, O.

"Clinical results of intravenous infusions of fat emulsions"

Nutr. Dieta 5, 387 (1963)

SCHULTIS, K.

"Stickstoffbilanz und parenterale Ernährung"

Wien. klin. Wschr. 2, 25 (1967)

SCHWARZ, F.

"Zur Frage der Fettmobilisierung durch Hormone"

Verh. Dtsch. inn. Med. 69, 411 (1963)

SCHWARZKOPF, W.

"Intravenöse Ernährung"

Mels. Med. Mitt. 39, 51 (1965)

SCHWARZKOPF, W., H. Wagener, K.E. Gillert

"Untersuchungen über Transport und Verweildauer von intra-
venös zugeführten Fettemulsionen"

Dtsch. med. Wschr. 90, 116 (1965)

SHAPIRO, B.

"Triglyceride metabolism"

Handbook of Physiol., Sect. 5, 217

Amer. Physiol. Soc. Washington D.C. 1965

SOMMERKAMP, H.

"Fett-Transport und Säure-Basen-Haushalt"

Habil.-Schrift Marburg 1967

SOMMERKAMP, H., J. Lucacs

"Fettinfusionen und Säure-Basen-Gleichgewicht im Tier -
experiment"

Arzneimittelforsch. 17, 1526 (1967)

SOMMERKAMP, H., H. Vörtmann

"Parenterale Ernährung mit Fetteulsionen: Tierexperimentelle
Untersuchungen zur Plasmaklä rung bei Acidose und Alkalose"

Zeitschr. f. exp. Chir. u. chir. Forsch. 1, 301 (1966)

SOMMERKAMP, H., K. Freyer, H.W. Springorum, R. Frischmuth

"Fett-Transport und Säure-Basen-Haushalt. Plasmaklä rung,
Gewebslipide und lipolytische Aktivität nach intravenöser
Fettinjektion bei der Katze"

Ärztl. Forsch. 22, 191 (1968)

SOMMERKAMP, H.

"SCHOCK, Acidose und Lipolyse"

Brunns Beitr. klin. Chir. 217, 673 (1969)

SPELLACY, W.N. C.L. Carlson, S.A. Kirk

"Carbohydrate metabolic studies after six cycles of combined
type oral contraceptive tablets: Measurement of plasma
insulin and blood glucose level"

Diabetes 16, 590 (1967)

SPRINGORUM, H.W.

"Tierexperimentelle Untersuchungen über die Gewebslipide
nach parenteraler Infusion künstlicher Fetteulsionen bei
metabolischen Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes"

Inaug.-Dissertation, Marburg 1970

STEINBERGITHENER, K. H. Vagacs

"Klinisch-experimentelle Untersuchungen bei Anwendung von Fetteulsionen"

Wien. klin. Wschr. 77, 369 (1965)

THORP, J.M., W.S. Waring

"Modification of metabolism and distribution of lipids by ethylchlorophenoxyisobutyrate"

Nature (Lond.) 194, 948 (1962)

TRINER, L., G.G. Nahas

"Acidosis: effect on lipolytic activity of epinephrine in isolated fat cells"

Science 150, 1725 (1965)

TEALIAS, P.T., E.A. Friedman

"Plasma lipid studies of uremic patients during hemodialysis"

Amer. J. Clin. Nutr. 21, 430 (1968)

UPJOHN, H.L., M.C. Creditor, S.M. Levenson

"Metabolic studies of intravenous fat emulsion in normal and malnourished patients"

Metabolism 6, 607 (1957)

VERTMANN, H.

"Plasmaklärung intravenös zugeführter Fetteulsionen bei experimenteller Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes im Tierexperiment"

Inaug.-Dissertation, Marburg 1970

WADSWORTH, A.R., E. Clark, F.J. Stare

"Role of various organs in the removal of emulsified fat from the blood stream"

Amer. J. Physiol. 172, 299 (1953)

WATKIN, D.M.

"Clinical, chemical, hematologic and anatomic changes accompanying repeated intravenous administration of fat emulsion to man"

Metabolism 6, 785 (1957)

WRETTLIND, A.

"Intralipid and Aminoazol as sources of complete parenteral nutrition"

Exsp. Khir. Anesteziol 15, 47, (1970)

WENZEL, M.

"Parenterale Ernährung und Säure-Basen-Haushalt"

Z. prakt. Anaesth. 3, 398 (1968)

WESTERVELT, F.B.

"Uremia and insulin response"

Arch. Intern. Med 126, 865 (1970)

WESTERMANN, E.

"Die Lipolyse und ihre pharmakologische Beeinflußbarkeit"

In: Fette in der Medizin, 7. Folge, Pallas-Verlag 1966

YAMAKAWA, S.

In: Intravenöse Fettemulsionen, Dtsch. Med. Wschr. 96, 701 (1961)

ZELLER, W., U. Krause, H. Schön

"Untersuchungen über die Dosierung und den Transport intra - venös zugeführten Fettes"

Verh. Deutsch. inn. Med. 69, 415 (1963)

ZÖLLNER, H., H. Schumacher

"Klinische Beobachtungen bei parenteraler Zufuhr von Fett - emulsionen"

Med. Welt 2689 (1962)

ZÖLLNER, H., K. Kirsch

"Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden"

Z. ges. exp. Med. 132, 545 (1962)

Lebenslauf

Am 2.9.1941 wurde ich in Berlin geboren als Sohn des Arztes Dr. Roman Neugebauer und seiner Ehefrau Regina, geborene Spanuth. Mit zwei Jahren wurde ich aus Berlin zu meinen Großeltern nach Posen evakuiert.

Nach Kriegsende ging ich in Polen zunächst in eine sieben-jährige Grundschule, anschließend besuchte ich ein naturwissenschaftliches Gymnasium.

Nach der Ausreise aus Polen im Jahre 1957 besuchte ich erneut ein Aufbaugymnasium in Fulda, wo ich Anfang 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Ab 1963 studierte ich in Tübingen zunächst Sprachen, dann Medizin. Nach bestandenem Physikum wechselte ich nach Marburg über und legte im Wintersemester 1970 das Staatsexamen ab.

Nach der Ableistung der Medizinalassistentenzeit in Marburg, bin ich nun an der Nuklearmedizin tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

in Tübingen:

Anderer, Barbey, Bartels, Brecht, Gerle Feneis, Fischer,
Graumann, Kutschka, Lempp, Moll, Mörike, v. Volkmann,
Weitzel.

in Marburg:

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dietrich, Dölle,
Exner, Friederich, Ganz, Gedigk, Graul, Heuser,
Herrmann, Hupe, Jacob, Knauff, Lehmann-Grube, Linnewen,
Löhr, Lübbers, Mann, Martini, du Resnil de Rochemont,
Hocke, Pots, Rodeck, Rohen, Schirren, Schleyer, Schlosser,
Schmid, Schwaiger, Siegert, Siess, Spiegelberg, Straub,
Streicher, Strohmeier.

